

Lista provjere

za zdravstvene radnike koji propisuju lijekove koji sadrže fingolimod

Ova lista provjere predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijekova koji sadrže fingolimod u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže fingolimod. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Važne činjenice prilikom izbora bolesnika za liječenje fingolimodom

Fingolimod je primjeren za odrasle i pedijatrijske bolesnike (≥ 10 godina starosti) za liječenje visoko aktivne relapsno-remitirajuće multiple skleroze (RRMS).

Važne činjenice za početak liječenja

Fingolimod je kontraindiciran kod bolesnika sa srčanim bolestima. Nemojte započinjati liječenje lijekom fingolimod u bolesnika s kardiološkim stanjem ili onih koji uzimaju lijekove uz koje je fingolimod kontraindiciran.

Fingolimod uzrokuje prolazno sniženje srčane frekvencije i može uzrokovati odgode u atrioventrikularnom (AV) provođenju nakon početka liječenja. Sve bolesnike potrebno je pratiti najmanje 6 sati nakon početka liječenja.

Zahtjevi za praćenje

Bolesnike sa sljedećim stanjima treba razmotriti samo nakon analize omjera koristi i rizika i savjetovanja s kardiologom.

Sinoatrijski srčani blok, simptomatska bradikardija ili rekurentna sinkopa u anamnezi, značajno produljenje QT intervala ($QTc > 470$ msek [odrasle bolesnice], $QTc > 460$ msek [pedijatrijske bolesnice] ili > 450 msek [odrasli i pedijatrijski bolesnici muškog spola]), srčani zastoj u anamnezi, nekontrolirana hipertenzija ili teška apneja u snu u anamnezi.

- **Preporučuje se produljeno praćenje barem preko noći**
- **Posavjetujte se s kardiologom u vezi odgovarajućeg praćenja nakon prve doze**

Uzimanje beta-blokatora, blokatora kalcijevih kanala koji usporavaju frekvenciju srca (poput verapamila ili diltiazema), ili drugih lijekova za koje je poznato da usporavaju frekvenciju srca uključujući antiaritmike klase Ia i klase III, ivabradin, digoksin, inhibitore acetilkolinesteraze ili pilokarpin.

- **Posavjetujte se s kardiologom oko prijelaza na lijekove koji ne usporavaju frekvenciju srca**
- **Ako promjena lijeka nije moguća, produljite praćenje barem preko noći**
- **Osigurajte da bolesnici istodobno ne uzimaju antiaritmike klase Ia i klase III**

Ovaj je postupak potrebno slijediti i u pedijatrijskih bolesnika kada prijeđu s doze od 0,25 mg na 0,5 mg fingolimoda jedan put na dan.

Potrebno ga je slijediti i kod ponovnog započinjanja liječenja ako se fingolimod prekida na:

- **jedan dan ili dulje tijekom prva dva tjedna liječenjaviše od 7 dana tijekom 3. i 4. tjedna**
- **više od 2 tjedna nakon prvog mjeseca liječenja**

Pratite najmanje 6 sati

Nakon primjene prve doze i kod ponovnog započinjanja liječenja nakon prekida

- Učinite početni EKG i izmjerite krvni tlak
- Pratite bolesnika najmanje 6 sati kako biste uočili znakove i simptome bradikardije, uz mjerenje pulsa i krvnog tlaka svakih sat vremena. Ako je bolesnik simptomatičan, nastavite pratiti do poboljšanja stanja
 - Kroz cijelo 6-satno razdoblje praćenja preporučuje se kontinuirani (u stvarnom vremenu, 'real-time') EKG
- Obavite EKG nakon 6 sati

Algoritam za početak liječenja

- Je li bolesniku bila potrebna farmakološka intervencija u bilo kojem trenutku tijekom razdoblja praćenja?**
 - ✓
 - NE

> DA
Promatranje najmanje preko noći u medicinskoj ustanovi. Praćenje kao kod prve doze treba ponoviti nakon druge doze fingolimoda.

- Je li se u bilo kojem trenutku praćenja pojavio AV blok trećeg stupnja?**
 - ✓
 - NE

> DA
Produljiti praćenje barem preko noći, dok se stanje ne poboljša.

Je li na kraju razdoblja praćenja zadovoljen ijedan od sljedećih kriterija?

- Srčana frekvencija <45 otkucaja u minuti, <55 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 12 godina, ili <60 otkucaja u minuti u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do <12
 - EKG pokazuje novonastali AV blok drugog ili višeg stupnja ili QTc interval ≥ 500 msec
 - ✓
 - NE
- > DA
Produljiti praćenje barem preko noći, dok se stanje ne poboljša.

- Je li na kraju razdoblja praćenja srčana frekvencija najsporija otkako je primijenjena prva doza lijeka?**
 - ✓
 - NE

> DA
Produljiti praćenje za najmanje 2 sata i dok se srčana frekvencija ne poveća.

Praćenje prve doze je završeno.

Preporučene mjere vođenja bolesnika liječenih fingolimodom

Prikazane su ključne mjere i preporuke važne na početku, tijekom ili nakon prekida liječenja.

Prije početka liječenja

- Fingolimod je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Nemojte započinjati liječenje lijekom fingolimod u bolesnika s ovim stanjem.
- Napravite novi (ne stariji od 6 mjeseci) nalaz razine transaminaza i bilirubina.
- Fingolimod je kontraindiciran u bolesnika sa sindromom imunodeficiencije, povećanim rizikom od oportunističkih infekcija, uključujući imunokompromitirane bolesnike, ili teškim aktivnim ili aktivnim kroničnim infekcijama (npr. hepatitisom ili tuberkulozom). Nemojte započinjati liječenje lijekom fingolimod u bolesnika s bilo kojim od ovih stanja.
- Odgodite početak liječenja u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom do prestanka infekcije.
- Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su infekcije humanim papiloma virusom (HPV), uključujući papilom, displaziju, bradavice i rak povezan s HPV-om. Preporučuje se probir na rak (uključujući PAPA test) i cijepljenje protiv HPV-a, prema standardu medicinske skrbi.
- Nemojte liječiti lijekom fingolimod bolesnike sa suspektnom ili potvrđenom progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (PML).
- Provjerite status protutijela na varicella-zoster virus (VZ) u bolesnika koji nemaju potvrdu liječnika da su preboljeli vodene kozice ili nemaju dokumentirano da su cijepljeni protiv varicelle. Ako je status negativan, preporučuje se potpuni ciklus cijepljenja cjepivom protiv varicelle i odgoda započinjanja liječenja za mjesec dana kako bi se omogućio potpuni učinak cijepljenja.
- Napravite novu (ne stariju od 6 mjeseci ili nakon prekida prethodnog liječenja) kompletnu krvnu sliku.

- Obavijestite žene reproduktivne dobi (uključujući adolescentice i njihove roditelje/ skrbnike) da je fingolimod kontraindiciran u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju i o ozbiljnim rizicima fingolimoda za plod.
- Fingolimod je teratogen. Potvrdite negativan rezultat testa na trudnoću u žena reproduktivne dobi, (uključujući adolescentice) prije početka liječenja i ponovite u odgovarajućim intervalima tijekom liječenja.
- Savjetujte žene reproduktivne dobi (uključujući adolescentice i njihove roditelje/ skrbnike) da izbjegavaju trudnoću i koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te još 2 mjeseca nakon prekida liječenja. Savjetovanje treba olakšati Kartica za bolesnice s podsjetnikom o trudnoći.
- Dajte svim bolesnicama, roditeljima (ili pravnim zastupnicima) i skrbnicima Karticu za bolesnice s podsjetnikom o trudnoći.
- Napravite oftalmološki pregled u bolesnika s uveitisom ili šećernom bolešću u anamnezi.
- Obavite dermatološki pregled. Bolesnika je potrebno uputiti dermatologu u slučaju uočavanja sumnjivih lezija koje bi mogle ukazivati na karcinom bazalnih stanica ili druge kožne novotvorine (uključujući zloćudni melanom, karcinom pločastih stanica, Kaposijev sarkom i karcinom Merkelovih stanica).
- Izbjegavajte istodobnu primjenu s antineoplasticima i imunomodulacijskim ili imunosupresivnim terapijama zbog rizika od aditivnih učinaka na imunosni sustav. Iz istog razloga, odluku o primjeni produljene istodobne terapije kortikosteroidima treba donijeti tek nakon pažljivog razmatranja.
- Osigurajte da bolesnici imaju početnu snimku magnetskom rezonancijom (MR) obično unutar 3 mjeseca prije početka liječenja lijekom fingolimod.
- Dajte bolesnicima njihov Vodič za bolesnike/roditelje i skrbnike

Tijekom liječenja

- Zabilježeni su slučajevi akutnog zatajenja jetre koji su zahtijevali transplantaciju jetre i slučajevi klinički značajnog oštećenja jetre
 - U odsutnosti kliničkih simptoma:
 - Provjerite serumске razine jetrenih transaminaza i bilirubina u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu liječenja te periodički nakon toga, do 2 mjeseca nakon prestanka primjene fingolimoda.
 - Ako su jetrene transaminaze više od 3, ali manje od 5 puta više od gornje granice normale (GGN) bez povećanja serumskog bilirubina, potrebno je uspostaviti češće praćenje i mjerenje serumskog bilirubina i alkalne fosfataze (ALP) kako bi se utvrdilo hoće li doći do daljnjih povećanja te je li prisutna neka druga etiologija disfunkcije jetre.
 - Ako su jetrene transaminaze najmanje 5 puta više od GGN ili najmanje 3 puta više od GGN uz bilo kakvo povećanje serumskog bilirubina, potrebno je prekinuti primjenu fingolimoda. Potrebno je nastaviti s nadzorom funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući otkrivanje nekog drugog uzroka poremećaja funkcije jetre), može se ponovno početi s primjenom fingolimoda na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.
- Za bolesnike s kliničkim simptomima poremećaja funkcije jetre, odmah procijenite i prekinite liječenje lijekom fingolimod ako se potvrdi značajno oštećenje funkcije jetre. Ako se razine u serumu vrate u normalu (uključujući otkrivanje nekog drugog uzroka poremećaja funkcije jetre), možete ponovno započeti s primjenom lijeka fingolimod na temelju pažljive procjene koristi i rizika za bolesnika.
- Savjetujte bolesnicima da odmah prijave znakove i simptome infekcije liječniku propisivaču tijekom liječenja te do 2 mjeseca nakon liječenja.
 - Simptomi poput vrućice, simptoma sličnih gripi, glavobolje popraćene ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlo, mučnine, herpes zoster a i/ili konfuzije ili epileptičkih napadaja mogu biti simptomi meningitisa i/ili encefalitisa.
 - Odmah dijagnostički ocijenite bolesnike sa simptomima i znakovima koji ukazuju na encefalitis, meningitis ili meningoencefalitis te, ako se dijagnosticira, započnite odgovarajuće liječenje.
- Uz liječenje fingolimodom zabilježeni su ozbiljni, po život opasni i ponekad smrtonosni slučajevi encefalitisa, meningitisa ili meningoencefalitisa koje su uzrokovali virusi herpes simplex (HSV) i varicella zoster (VZV).
- Zabilježeni su slučajevi kriptokoknog meningitisa (ponekad smrtonosnog) nakon približno 2-3 godine liječenja monoterapijom, iako je točna povezanost s trajanjem liječenja nepoznata.
 - Primjenu lijeka fingolimod treba prekinuti u bolesnika s herpes infekcijama središnjeg živčanog sustava (SZS-a). Lijek fingolimod je potrebno obustaviti u bolesnika s kriptokoknim meningitisom uz pažljivo razmatranje sa specijalistom prije ponovnog započinjanja.
 - Obavijestite bolesnike da tijekom liječenja lijekom fingolimod ne smiju primati živa atenuirana cjepiva te da druga cjepiva mogu biti manje učinkovita.
 - Budite svjesni da se PML pretežno pojavio nakon 2 ili više godina liječenja lijekom fingolimod.
 - Godišnji nalazi MR snimanja se mogu razmotriti posebno u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika općenito povezanim s PML-om.
 - Ako postoji sumnja na PML, odmah obavite dijagnostičko snimanje MR-om i obustavite liječenje lijekom fingolimod dok se PML ne isključi.
 - Ako se PML potvrdi, liječenje lijekom fingolimod se mora trajno prekinuti.

- Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (engl. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) prijavljen je u bolesnika liječenih modulatorima S1P receptora, uključujući fingolimod, koji su razvili PML te posljedično prekinuli liječenje. U bolesnika s PML-om, IRIS se uglavnom pojavljuje unutar nekoliko tjedana do mjeseci nakon prekida liječenja modulatorom S1P receptora. Potrebno je provoditi praćenje zbog mogućeg razvoja IRIS-a te prikladno liječenje povezane upale.
 - Za potencijalno ozbiljne infekcije, odmah procijenite bolesnika i razmotrite upućivanje specijalistu za infektivne bolesti. Razmotrite obustavu liječenja lijekom fingolimod i omjer koristi i rizika sljedećeg ponovnog započinjanja liječenja.
 - Simptomi poput vrućice, simptoma sličnih gripi, glavobolje popraćene ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlo, mučnine, herpes zostera i/ili konfuzije ili epileptičkih napadaja mogu biti simptomi meningitisa i/ili encefalitisa.
- Žene ne smiju zatrudnjeti tijekom liječenja. Prekinite liječenje ako žena zatrudni. Fingolimod treba prestati uzimati 2 mjeseca prije planiranja trudnoće, a pritom je potrebno uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti nakon prekida liječenja. Potrebno je provesti ultrazvučni pregled i dati medicinski savjet u vezi s rizikom od štetnih učinaka fingolimoda na plod.
- Savjetujte žene reproduktivne dobi (uključujući adolescentice i njihove roditelje/skrbnike) da se mora koristiti učinkovita kontracepcija tijekom liječenja te najmanje 2 mjeseca nakon prekida liječenja. Testovi za trudnoću moraju se ponavljati u odgovarajućim intervalima.
- Žene reproduktivne dobi, uključujući adolescentice, njihove roditelje/zakonske zastupnike/skrbnike potrebno je redovito informirati o ozbiljnim rizicima fingolimoda za plod.
- Kako bi se utvrdili učinci izlaganja fingolimodu u trudnica s MS, liječnike se potiče da prijave trudnice koje su možda bile izložene fingolimodu u bilo kojem trenutku tijekom svoje trudnoće (od 8. tjedna prije zadnje menstruacije nadalje) nositelju odobrenja lijeka kako bi se omogućilo praćenje tih bolesnica te praćenja ishoda trudnoće.
- Provjerite kompletnu krvnu sliku periodički tijekom liječenja, nakon 3 mjeseca te barem svake godine nakon toga, te prekinite liječenje ako se potvrdi broj limfocita $<0,2 \times 10^9/L$ do oporavka.
- Razmotrite potpuni oftalmološki pregled:
- 3 do 4 mjeseca nakon početka liječenja radi ranog otkrivanja oštećenja vida zbog makularnog edema uzrokovanog lijekom.
 - Preporučuje se prekinuti liječenje lijekom fingolimod u bolesnika koji razvijaju makularni edem. Ponovno započnite liječenje lijekom fingolimod samo nakon pažljivog razmatranja odnosa koristi i rizika.
- Preporučuje se oprez radi uočavanja mogućeg karcinoma bazalnih stanica i drugih kožnih novotvorina uz pregled kože svakih 6 do 12 mjeseci i upućivanje dermatologu u slučaju otkrivanja sumnjivih lezija
- Upozorite bolesnike da izbjegavaju izlaganje suncu bez zaštite.
 - Pobrinite se da bolesnici ne primaju istodobnu fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA fotokemoterapiju.
- Svake godine ponovo procijenite koristi liječenja fingolimodom u odnosu na rizik za svakog bolesnika.

Sažetak smjernica za pedijatrijske bolesnike

Sva upozorenja i mjere opreza i praćenje u odraslih također vrijede za pedijatrijske bolesnike. Dodatno:

Prije početka liječenja

- Provjerite cjelokupni raspored cijepljenja prije uvođenja lijeka.
- Procijenite tjelesni razvoj (stupanj razvoja po Tanneru) te izmjerite visinu i težinu u skladu sa standardnom skrbi.

Tijekom liječenja

- Pratite prvu dozu na početku liječenja zbog rizika od bradiaritmije.
- Ponovite praćenje prve doze u pedijatrijskih bolesnika kad se doza promijeni s 0,25 mg na 0,5 mg fingolimoda jedanput na dan.*
- Naglasite bolesnicima važnost pridržavanja terapije i pogrešnu primjenu lijeka, osobito kad je riječ o prekidu liječenja i potrebi za ponavljanjem praćenja prve doze.
- Pratite bolesnike zbog znakova i simptoma depresije i anksioznosti.

*Za pedijatrijske bolesnike (≥10 godina starosti), odobrena doza fingolimoda je 0,25 mg jedanput na dan za bolesnike tjelesne težine od ≤40 kg te 0,5 mg jedanput na dan za bolesnike težine od >40 kg

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).